

①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 N.º de publicación: ES 2 058 025

②1 Número de solicitud: 9202492

⑤1 Int. Cl.⁵: A61K 31/66

C07F 9/02

①2

SOLICITUD DE PATENTE

A1

②2 Fecha de presentación: **04.12.92**

④3 Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.94**

④3 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.10.94

⑦1 Solicitante/es:

**Universidad de las Islas Baleares
Ctra. de Valldemosa, Km. 7,5
07071 Palma de Mallorca, Baleares, ES y
Laboratorios Authex, S.A.**

⑦2 Inventor/es: **Grases Freixedas, Feliciano;**

**March Isern, Juan Gabriel;
Costa Bauza, Antonio y
Prieto Almirall, Rafael María**

⑦4 Agente: **Ungría Goiburu, Bernardo**

⑤4 Título: **Aplicación del ácido fítico y/o sus fitatos en los estados patológicos y prepatológicos derivados de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.**

⑤7 Resumen:

Aplicación del ácido fítico y/o sus fitatos en los estados patológicos y prepatológicos derivados de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.

Comprende la nueva aplicación del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables como inhibidores de la formación de cristales de oxalato cálcico en el riñón.

Asimismo, comprende la aplicación de dichos productos para el tratamiento de los estados patológicos prepatológicos derivados de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.

Adicionalmente, comprende la utilización del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables en la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica.

DESCRIPCION

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los productos con aplicación en el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.

Concretamente, la presente invención se refiere a una nueva aplicación, hasta ahora desconocida, del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables que permite el tratamiento y/o la prevención de la litiasis renal oxalocálcica, basados en su capacidad inhibidora de la formación de cristales de oxalato cálcico en el riñón.

Estado de la técnica anterior a la invención

El ácido fítico y sus sales se encuentran comúnmente en la corteza de los cereales. F. Grases y A. Costa-Bauza en su publicación "Potentiometric study of the nucleation of calcium oxalate in presence of several additives" Clin. Chem. Enzym. Comms. 3:319.328 (1991), han demostrado que los fitatos presentan una destacable capacidad inhibidora de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico. F. Grases y P. March en su publicación "Phosphate derivatives as inhibitors of calcium oxalate crystal growth. Relation between inhibitory capacity and chemical structure" J. Crystal Growth. 96:993.995 (1989) han demostrado que los fitatos presentan una importante capacidad inhibidora del crecimiento de los cristales de oxalato cálcico.

Los enfermos litiásicos oxalocálcicos en los que no se detecta ni hipercalcúria ni hiperoxalúria constituyen un importante grupo de pacientes aparentemente idiopáticos (45% de los litiásicos oxalocálcicos). Las causas de su enfermedad pueden ser de muy diversa etiología por lo que debe considerarse la formación de núcleos alternativos, que favorecen la cristalización posterior del oxalato cálcico (presencia de sustancias promotoras) y/o el déficit de sustancias naturales que impiden la cristalización del oxalato cálcico, (inhibidores de la cristalización). De estos últimos que hay que destacar los citratos como unos de los más importantes (F. Grases y A. Conte. "Urolithiasis: inhibitors and promoters". Urol. Res. 20:86-88 (1992)).

Actualmente se utilizan los citratos como terapia de esta enfermedad a través de su ingesta por vía oral (G.M. Preminger. K. Sakhaee y C.Y.C. Pak "Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: Contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate" J. Urol. 139:240-242 (1988)), si bien este tratamiento presenta como principal inconveniente el de provocar notables elevaciones del pH urinario, por lo que se favorece la cristalización del fosfato cálcico.

Descripción detallada de la invención

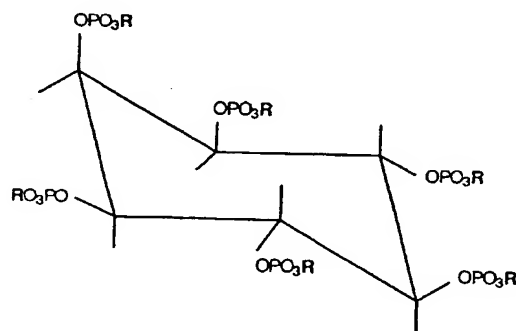
Frente a los inconvenientes planteados en el apartado anterior relativos a la terapia de la litiasis oxalocálcica con ciertos productos y, en especial, con los citratos, los solicitantes han descubierto una nueva y sorprendente aplicación del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables, gracias a la cual puede efectuarse una terapia de la litiasis renal oxalocálcica sin aumentar el pH urinario que favorecería a la formación

de otros cristales y, en especial, los de fosfato cálcico.

Por lo tanto, la presente invención, tal y como señala su enunciado se refiere a la nueva aplicación o utilización del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables en los estados patológicos y prepatológicos derivados de la litiasis renal oxalocálcica idiopática.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso del ácido fítico y/o sus fitatos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica.

Como sabido, el ácido fítico como tal presenta una estructura del tipo siguiente:



R:

H₂
Ca
Mg

Si se considera la estructura del ácido fítico, puede explicarse una potente actividad inhibidora como consecuencia de la afinidad de los grupos fosfato por el ion calcio. La fuerte absorción de moléculas de ácido fítico en la superficie de núcleos o/y cristales de oxalato cálcico impedirá su posterior desarrollo o/y crecimiento.

El ácido fítico se obtiene normalmente mediante extracción con agua acidulada a partir de los granos de mono y dicotiledoneas, principalmente de los cereales y leguminosas en donde se concentran en las partes externas del grano, sobre todo en el germen.

En la presente invención pueden utilizarse también los fitatos, es decir las sales del ácido fítico con sodio, calcio, magnesio y calcio-magnesio. Así las sales sódicas han sido utilizadas, farmacéuticamente como hipocalcémicas y las cálcico-magnésicas como reconstituyentes cerebrales.

Para los fines de la presente invención, el ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en forma libre, es decir, como sustancias puras, o bien vehiculados en especies vegetales que los contengan, como pueden ser los granos enteros de trigo, avena, soja, pistacho, almendra, etc...

El solicitante ha podido comprobar que la ingesta de pequeñas dosis de ácido fítico o fitatos (50-100 mg), conduce a una excreción urinaria

aproximada situada entre un 1% y un 10% de la dosis, porcentaje suficiente para causar una efectiva inhibición de la nucleación heterogénea del oxalato cálcico así como de su crecimiento cristalino, impidiendo por tanto la formación de este tipo de cálculos y presentando como ventaja mas importante frente al citrato, la de no provocar cambios en el pH urinario. La máxima eficacia de estos productos se consigue para valores de pH comprendidos entre 5,5 y 6. La ingesta de dosis de 50-100 mg dos o tres veces al día (mañana, tarde y/o noche) permiten mantener una concentración urinaria de fitato suficiente para prevenir y evitar de forma efectiva la cristalización del oxalato cálcico.

Los efectos terapéuticos en el tratamiento de la litiasis renal oxalocálcica idiopática quedan claramente demostrados si se considera que la capacidad inhibidora del fitato en la cristalización del oxalato cálcico es mil veces superior a la que presenta el citrato y en que la ingesta de dosis de fitato de 80 mg pueden incrementar entre un 50-70 % la capacidad inhibidora de la orina emitida en las horas siguientes a la ingestión.

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Se administraron a un paciente, por vía oral, 90 mg de fitato cálcico-magnésico (fitina) dos veces al día, al desayunar y después de cenar, antes

de acostarse. Para conseguir una máxima eficacia del producto, se controló el pH urinario mediante una dieta apropiada a un valor comprendido entre 5,5 y 6.

Después del tratamiento se observó que la capacidad inhibidora de la orina del paciente frente a la cristalización y crecimiento del oxalato cálcico se incrementaba un 50-70 % con referencia a la orina del propio paciente antes de ingerir fitato. Este incremento puede implicar una eliminación total del proceso de calculogénesis ya que la orina después del tratamiento puede presentar una capacidad inhibidora frente a la cristalización del oxalato cálcico incluso superior a la de un individuo sano frente a dicha enfermedad.

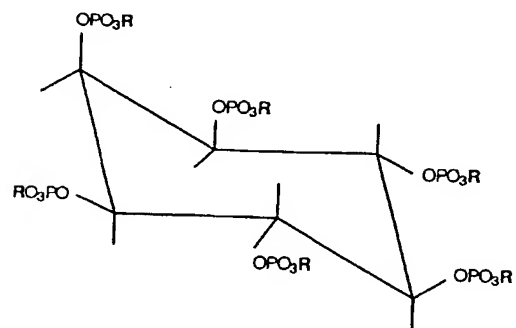
Ejemplo 2

Se administraron a un paciente, por vía oral, especies vegetales mezclas de pistacho y granos de trigo equivalentes a una dosis de 50 mg de fitato después del desayuno, especies vegetales mezclas de pistacho y granos de trigo equivalentes a 50 mg de fitato después del almuerzo y especies vegetales mezclas de pistacho y granos de trigo equivalentes a una dosis de 100 mg de fitato antes de acostarse. El pH urinario se controló entre 5,5 y 6 con la dieta adecuada.

Idénticamente al Ejemplo 1, se observó que después del tratamiento la capacidad inhibidora de la orina del paciente frente a la cristalización del oxalato cálcico se incrementó entre un 50 y 70 % con referencia a la orina del mismo individuo sin tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Nueva aplicación del ácido fítico y/o sus fitatos farmacéuticamente aceptables, de estructura general:



en la que R representa H_2 , Ca o Mg, en la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la litiasis renal oxalocálcica.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 058 025

⑫ N.º solicitud: 9202492

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 04.12.92

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁵: A61K 31/66, C07F 9/02

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES-A-2007238 (UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES) * Todo el documento *	1
A	EP-A-0390574 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD) * Todo el documento *	1
A	EP-A-0420428 (SABIN, ROBERT) * Todo el documento *	1
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 08.09.94	Examinador E. Albarrán Gómez	Página 1/1